Aus dem Laboratorium der pharmakognostischen Sammlung in Kiel.

Beitrag
zur Kenntnis der Wirkung
des
Codeïnchlormethylat.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doctorwürde

der medicinischen Facultät zu Kiel

vorgelegt von

Julius Schroeder,
approb. Arzt aus Hannover.

Kiel, 1896.
Druck von A. F. Jensen.

Aus dem Laboratorium der pharmakognostischen Sammlung in Kiel.

Beitrag

zur Kenntnis der Wirkung

des

Codeïnchlormethylat.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doctorwürde

der medicinischen Facultät zu Kiel

vorgelegt von

Julius Schroeder,

approb. Arzt aus Hannover.

Kiel, 1896.

Druck von A. F. Jensen.

Nr. 70.

Rectoratsjahr 1895/96.

Referent: Dr. **Hensen.**

Zum Druck genehmigt

Dr. **Werth,** z. Z. Decan.

Von den zahlreichen aus dem Opium darstellbaren Pflanzenbasen ist Jahrzehnte lang das Morphin allein therapeutisch verwendet worden. Erst seit etwa zehn Jahren hat man daneben mehr und mehr auch dem Codeïn Beachtung geschenkt und sich sowohl durch Versuche am Tier wie durch die Beobachtung am Krankenbett davon überzeugt, dass es bezüglich der therapeutischen Verwendung manche Vorzüge vor dem Morphin besitzt.

So konnte man, um nur einiges hier zu erwähnen, feststellen, dass eine Gewöhnung, wie sie sich beim Morphingebrauch so unangenehm bemerkbar macht, beim Codeïn nicht oder jedenfalls nicht in erheblichem Masse eintritt, auch fehlt ihm die dem Morphin eigene Wirkung auf den Magendarmkanal.

Mit Rücksicht hierauf war man in der Neuzeit bemüht, verschiedene Derivate des Codeïn darzustellen und deren Wirkung mit der der Muttersubstanz zu vergleichen, um darüber Klarheit zu schaffen, welche von jenen in ihrer Wirkung sich der des Morphin nähern. Mehrfach beachtet wurden in letzterer Zeit von solchen Derivaten die sog. Ammoniumbasen der Alcaloide; auch von dem Codeïn hat man solche darstellen können und bereits am Tiere geprüft.

Das Jodmethylat des Codeïn wurde zuerst von Brown & Fraser dargestellt und an Kaninchen und Fröschen erprobt. Ein Kaninchen erhielt in wässeriger Lösung in den Magen die Relativmenge von 1523,8 mg: Irgend welche Änderung im Verhalten des Tieres konnte nicht nachgewiesen werden; ähnliches wird angegeben über einen Versuch, bei dem 279,9 mg subcutan beigebracht worden war. Demgegenüber trat nach 476 mg sowie nach 745 mg subcutan injiciert ein lähmungsartiger Zustand ein, in dem das Kaninchen stundenlang verharrte. Letale Wirkung konnte erst nach Einspritzung von 1027,1 mg festgestellt werden. Bei den Froschversuchen wurde der Tod erst durch 2857 mg herbeigeführt.

Da das Jodmethylat sich so wenig wirksam erwies, wurde daraus das Methylsulfat dargestellt und beobachtet, dass 182,9 mg dieses Präparats unwirksam sind, dagegen schon 285,7 mg länger dauernde Lähmung, 336,1 mg den Tod 42 Minuten nach der Vergiftung hervorrufen.

Über die Erscheinungen geben die Experimentatoren an, dass ihr Gift im Gegensatz zu dem Codeïn weder hypnotisch noch krampferzeugend wirkt; Lähmung ist die Haupterscheinung, die, wie Versuche an Fröschen darthun, in Folge der Wirkung des Methylsulfat auf die perîpheren Nervenenden zu Stande kommt.

Erst im Jahre 1890 ist von Dott & Stockman das Methylcodeïn in Form des Sulfat wieder geprüft worden. Versuche an Fröschen ergaben, dass schon 1 mg subcutan appliciert auf die Erregbarkeit der Nervencentren in geringem Masse einwirkt; nach Anwendung von 2—5 mg treten die lähmungsartigen Erscheinungen noch stärker hervor. Die Reflexerregbarkeit wird zunächst vollständig aufgehoben, tritt aber nach 24 Stunden wieder auf, um mehr und mehr erhöht zu werden. 20 mg und höhere Dosen führen zu vollkommener Lähmung der motorischen Nerven, eine Wirkung, die nach und nach schwindet und in diesem Masse Zeichen erhöhter Reflexerregbarkeit bis zum Tetanus hervortreten lässt. Dott & Stockman schliessen aus diesen Untersuchungen, dass dem Methylcodeïn noch die für das Codeïn charakteristische tetanisierende Wirkung zukommt.

Auch an Kaninchen wurde das Gift geprüft und nach kleineren Gaben längere Ruhe des Tieres, nach grösseren narcotische Wirkung und Lähmung beobachtet. Die Verfasser glauben, entgegengesetzt den Angaben von Brown & Fraser, dass das Methylcodeïn qualitativ wie Codeïn wirke und sich nur in der Kraft seiner Wirkung von diesem unterscheidet. Als tötliche Dosis wurde von Dott & Stockman 0,19 g für 1 kg Kaninchen festgestellt, eine erheblich geringere Gabe als die von Brown & Fraser zu dem gleichen Zweck von demselben Präparat angegebene.

Auf diese Widersprüche machte Herr Professor Dr. Falck mich aufmerksam, als ich ihn um ein Thema zu einer Dissertation bat und forderte mich zugleich auf, mich an Untersuchungen zu beteiligen, die zur Feststellung der Wirkung des Methylcodeïn im pharmakologischen Institut zu Kiel ausgeführt werden sollten.

Das hierzu bestimmte Präparat wurde im Institut aus Codeïn und Jodmethyl dargestellt, das Jodmethylat durch Chlorsilber umgesetzt und das Codeïnchlormethylat nach dem Umkrystallisieren analysiert. 0,3303 g lufttrockene Substanz verloren im Vacuum über Schwefelsäure bei 100° getrocknet 0,0134 g = 4,05 % Wasser und lieferten 0,12975 g Chlorsilber entsprechend 0,03209 g Chlor = 10,124 % Chlor. Nach Hesse ist die Zusammensetzung des Salzes: $C_{18}H_{21}NO_3CH_3Cl + H_2O$,

	berechnet:	gefunden:
H_2O	4,04 %	4,05 %.
Cl	10,14 %	10,12 %.

Diese Zusammenstellung lehrt, dass das von uns benutzte Präparat chemisch rein war. Dasselbe wurde, in wässeriger Lösung, den Tieren unter die Haut eingespritzt.

1. Versuche an Fröschen.

Sowohl Brown & Fraser wie Dott & Stockman haben mit Fröschen experimentiert, dabei aber, wie es scheint, nur Landfrösche zu ihren Versuchen verwendet. Deshalb erschien es notwendig, da Wasserfrösche gegen verschiedene Gifte wesentlich anders reagieren als Landfrösche, eine vergleichende Untersuchung über die Einwirkung unseres Präparates auf beide Arten durchzuführen. Die wichtigsten Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt.

Tabelle I.

Nummer der Versuche.	Körpergewicht in g	Giftmenge in mg	Relative Giftmenge in mg	Bemerkungen.
				A. Esculenten.
1	31,5	45	1428,6	Rückenlage nach $5^1/_2$ m, Lähmung nach ca. 48 h, Tod nach 144 h.
2	49,5	50	1010,1	» » $14^1/_2$ m, » nach ca. 48 h, atmet wieder nach ca. 14 Tagen.
3	43	40	930,2	» » 10 m, Lähmung, später krampfig, erholt nach ca. 11 Tagen.
4	42	30	714,3	» » 43 m, Lähmung, später krampfig, erholt nach ca. 12 Tagen.
5	38	20	526,3	» » $42^1/_2$ m, Lähmung, später krampfig, erholt nach ca. 4 Tagen.
6	33	10	303,03	» » 22 m, Lähmung, später krampfig, erholt nach ca. 4 Tagen.
7	35,5	5,5	154,9	» » 84 m, erholt nach ca. 48 h.
8	33	4	121,2	» » $63^1/_2$ m, » » » 20 h.
9	39,5	4,375	110,76	» » 91 m, » » » 5 h.
10	37	3,75	101,35	Springt unbeholfen.
				B. Temporarien.
11	31	45	1451,6	Rückenlage nach 3 m, Lähmung nach 47 m, Tod nach ca. 70 h.
12	49	50	1020,4	» » 4 m, » nach 80 m, Tod nach ca. 180 h.
13	43,5	40	919,5	» » $4^1/_2$ m, » nach $81^1/_2$ m, später Krampf und Tod nach 190 h.
14	43,5	30	689,4	» nach 13 m, Lähmung nach 95 m, später krampfig, erholt nach ca. 16 Tagen.
15	37,5	20	533,3	» nach $8^1/_2$ m, Schwäche, später krampfig, erholt nach ca. 12 Tagen.
16	33,5	10	298,5	» » 5 m, » » » 70 h.
17	36	5,5	152,8	» » 15 m, » » » 48 h.
18	36	1,25	34,72	» » $53^3/_4$ m, » » » 20 h.
19	38	1,125	29,6	» » 102 m, » » » 20 h.
20	38	1	26,3	Springt unbeholfen.

Es erscheint zweckmässig, zunächst einige Versuchsprotokolle auszugsweise mitzuteilen.

2. Versuch.

49,5 g schwere Esculenta.

10h 28m: Einspritzung von 50 mg Codeïnchlormethylat.
31m: 19 Atmungen in 15 Sec.
42½m: Sprang vorher auf Reiz unbeholfen, duldet jetzt Rückenlage.
48m: Auf stärkeren Reiz schwacher Sprung.
59m: 9 Atmungen in 15 Sec.
11h 51m: Noch spontan zuckende Bewegungen.

Am 2. Tage:

Hin und wieder spontan schwache Bewegungen.

Am 3. Tage:

Liegt regungs- und reactionslos. Herz: 8 Pulsschläge in 15 Sec., durch die Haut sichtbar. — In diesem Zustande, mit wechselndem Rhythmus des Herzschlags, verharrt das Tier bis zum 14. Tage, an dem lebhafte Kehlbewegungen und auf Reize Atembewegungen beobachtet werden.

15. Tag.

7h p. m. Liegt mit krampfig über der Brust gekreuzten Armen halb zur Seite. Auf Reize krampfige Streckungen, wobei die vorher stark aufgeblähten Lungen unter Quaken, bisweilen unter weitem Maulöffnen entleert werden.

Am 16. und 17. Tage nimmt der krampfige Zustand allmählich ab. Regelmässige Atmung. Am 18. Tage auf Reiz und spontan energische Bewegungen. Das Tier geht seiner Erholung entgegen, doch vermag es auch am 19. Tage sich noch nicht aus Rückenlage umzudrehen, weil die krampfige Affection der Muskeln noch anhält.

Am 21. Tage ist der Frosch, weil noch krampfig, noch nicht zum Sprung zu bewegen.

3. Versuch.

43 g schwere Esculenta.

9h 50m: Einspritzung von 40 mg Codeïnchlormethylat.
55m: 17 Atmungen in 15 Sec.
10h 0m: Duldet Rückenlage.
5m: Nicht mehr zum Sprung zu veranlassen.
19m: Keine Atmung mehr, lebhafte Kehlbewegung, spontan zuckende Bewegung der Beine.

Am 2. Tage:

Kehlbewegungen selten; spontan und auf Reize regelmässige Bewegungen des Körpers.

Am 3. Tage:

Auf Reize gute Reaction, z. T. in krampfiger Streckung der Hinterbeine bestehend, lebhafte Kehlbewegung.

Am 4. Tage:

Hat sich wieder froschrecht hingesetzt; nach dem Sprung bleiben die Beine langgestreckt liegen, auch können sie trotz lebhafter Anstrengungen zunächst nicht wieder herangezogen werden. Auf stärkere Reize krampfig steifes Ausstrecken der Hinterbeine. — Dieser Zustand wurde fast unverändert bis zum 7. Tage beobachtet. Darauf nahm die krampfige Affection mehr und mehr ab, der Sprung wurde wieder gut ausgeführt und am 12. Tage war die Giftwirkung völlig verschwunden.

13. Versuch.

43,5 g schwere Temporaria.

9h 52½m: Einspritzung von 40 mg Codeïnchlormethylat.
55m: 16 Atmungen in 15 Secunden.
57m: Duldet Rückenlage.
10h 0m: Nicht mehr zum Sprung zu bewegen.
18m: Atmet nicht mehr, lebhafte Kehlbewegungen.
56m: Auf Reiz Lidschluss, sonst reactionslos.
11h 14m: Völlig regungs- und reactionslos. Herzschlag durch die Brust sichtbar.

Am 3. Tage:

Werden wieder Kehlbewegungen und auf Reize stärkere Beinbewegungen wahrgenommen.

Am 5. Tage:

Hin und wieder eine Atembewegung.

Am 7. Tage:

10 h: Kehlbewegungen unregelmässig. Die Arme sind über die Brust gekreuzt. Die Hinterbeine steif ausgestreckt. Spontan und auf Reize erfolgen tetanische Zuckungen der Muskeln.

1 h: Auf Reiz einmalige Zuckung der krampfig steif ausgestreckten Beine.

Am 8. Tage:

Konnte mehrfach spontanes und auf jeden Reiz tetanoides Ausstrecken der Beine beobachtet werden. Diese Reaction nimmt aber mehr und mehr ab, und wird das Tier am nächsten Tage tot vorgefunden. Herzstillstand in Diastole, Ventrikel stark gefüllt.

Da Dott & Stockman zu ihren Versuchen, wie es scheint, ausschliesslich **Temporarien** benutzt haben, so sei zunächst erörtert, was wir bei unseren Versuchen mit dieser Tierart beobachtet haben. Kleinste, eben noch wirksame Giftmengen liessen, wenn auch nicht zweifellos sicher, eine geringe Steigerung der Atemfrequenz bald nach der Injection hervortreten, die später allmählich schwindet. In diesem Stadium ist das Tier träge, auf Reize kriecht es lieber vorwärts anstatt zu springen. Der nur schwer auszulösende Sprung fällt ungeschickt aus, nach mehrmaliger Wiederholung bleiben die Beine vom Körper ab liegen. Rückenlage wird nicht geduldet. Zu dieser Wirkung ist eine etwas grössere Gabe erforderlich. — Mit steigender Giftmenge werden die geschilderten Erscheinungen schneller hervorgerufen, auch sind sie stundenlang nachweisbar; hinzutreten jetzt bei dem langgestreckt daliegenden Tiere krampfartig zuckende Beinbewegungen, die namentlich durch Reize gut ausgelöst werden können; froschrecht hingesetzt kann die Temporaria nur äusserst schwer zum Sprung veranlasst werden, wonach sie alsbald erschöpft ist. — Sind Gaben von etwa 500 mg pro 1 kg appliciert, so erreicht der lähmungsartige Zustand sehr bald einen hohen Grad, jedoch kommt es nicht zur Unterbrechung der Atmung; im Laufe mehrerer Tage tritt Erholung ein und nunmehr machen sich in dem Masse, wie die Lähmung schwindet, Krampferscheinungen geltend. Die gesamten Bewegungen des Tieres sind mit den normalen nicht mehr zu vergleichen. Auf Reiz bewegt es sich langsam kriechend mit krampfig langausgestreckten Beinen spinnenartig vorwärts. Wird das Tier auf den Rücken gelegt, so werden die Beine in die verschiedensten krampfig bizarren Stellungen gebracht. Die Reflexe sind nicht erhöht; ein eigentlicher Krampf durch Reize nicht auszulösen. — Eine weitere Erhöhung der Dosis führt zum Atmungsstillstand; im Stadium der Erholung konnte eine geringe Erhöhung der Erregbarkeit und auf Reize tetanoides Ausstrecken der Hinterbeine mit krampfiger Ausbreitung der Schwimmhäute

beobachtet werden. Diese Krampfaffection erstreckte sich in einem Falle über mehrere Tage, um dann allmählich dem normalen Verhalten Platz zu machen. Bei einem anderen Tiere aber führten die fortdauernd erfolgenden tetanischen Streckungen und Zuckungen zum Tode durch Erschöpfung. — Eine Gabe von cà. 1000 mg pro 1 kg bedingt ziemlich rasch völlige Reactionslosigkeit: total gelähmt lag das Tier da, bis am 8. Tage das Herz seine Thätigkeit einstellte.

Im grossen und ganzen stimmen diese Beobachtungen mit denen von Dott & Stockman überein, nur darin unterscheiden sie sich, dass wir den durch Codeïn bedingten Tetanus doch nicht so gut ausgeprägt beobachten konnten, wie die englischen Forscher dies behaupten; dagegen waren tonisch krampfige Affectionen längere Zeit wahrzunehmen, welche ihrerseits zu den eigenartigen Körperbewegungen Anlass gaben.

Auf **Esculenten** wirkt das Gift in ähnlicher Weise ein; auch kommt es bei diesen nach grösseren Dosen im Verlaufe der Erholung zu tetanoid-krampfigem Ausstrecken der Hinterbeine, das sehr häufig unter kräftigem Quaken erfolgt (s. das Protokoll des 2. Versuchs). Diese Erscheinung hat eine gewisse Ähnlichkeit mit der Wirkung des Pikrotoxin. Ganz vereinzelt wurde die für Tetanus charakteristische Haltung (Arme über die Brust gekreuzt, Beine steif ausgestreckt, Schwimmhäute ausgebreitet) beobachtet.

Der wichtigste Unterschied zwischen den beiden Froscharten ist aber der quantitative. Wir haben, um die Reactionsfähigkeit unterschiedlich vergleichen zu können, meist paarweise je eine Temporaria und eine Esculenta zu gleicher Zeit mit gleicher Giftmenge versehen und konnten so schon beim ersten Versuche erkennen, dass die Temporaria viel empfänglicher für unser Präparat ist, wie der Wasserfrosch. Für die Duldung der Rückenlage stellten wir die minimal wirksamen Dosen fest und fanden für den Landfrosch 29,61 mg, für die Esculenta aber erst 110,76 mg als ausreichend. Beide Gaben verhalten sich wie 1 : 3,746; somit **reagiert die Temporaria auf eine ca. $3^{3}/_{4}$ mal kleinere Dosis des Codeïnchlormethylat als die Esculenta.**

2. Versuche an Kaninchen.

Tabelle 2.

Nummer der Versuche.	Körpergewicht in g	Giftmenge in mg	Relative Giftmenge in mg	Geschlecht des Tieres.	Bemerkungen.
					A. Versuche mit Codeïnchlormethylat.
21	1690	473,2	280	M.	Lähmung nach 10 m, Tod nach 67 m.
22	1650	437,25	265	W.	» » 14 1/2 m, erholt nach ca. 2 h.
23	1560	390	250	M.	» » 2 1/2 m, » » » 2 1/2 h.
24	1060	233,2	220	W.	» » 8 1/2 m, » » » 2 h.
25	1370	246,6	180	W.	» » 10 3/4 m, » » » 70 m.
26	1340	227,8	170	W.	» » 12 1/4 m, » » » 60 m.
27	1760	281,6	160	M.	» » 17 1/2 m, » » » 50 m.
28	1035	155,25	150	W.	Schwäche.
29	2035	200,0	98,28	M.	»
30	1910	170	93,7173	W	Wirkung zweifelhaft.
31	1900	169,35	89,1315	M.	Keine Wirkung.
32	1790	143,2	80	W.	» »
					B. Versuche mit Codeïnphosphat.
33	2730	41	15,02	M.	Krampfig nach 25 m, Ruhe.
34	3080	30,8	10,0	W.	» » 31 m, »
35	2480	22,35	9,01	W.	» » 30 m,
36	2430	20,65	8,498	W.	Beschleunigte Atmung. »
37	2740	21,9	7,99	W.	. . .
38	3150	18,9	6,0	W.	.

21. Versuch.

Männliches, 1690 g schweres Kaninchen.

9h 54m: Einspritzung von 473,2 mg Codeïnchlormethylat.
58 3/4m: 23 Atmungen in 10 Secunden.
10h 1 1/4m: Kann nicht mehr ordentlich gehen.
3/4m: 15 Atm. in 10 Sec.
3 1/2m: Kopf sinkt.
3/4m: Bleibt auf der Seite liegen.
6 3/4m: 17 Atm. in 15 Sec. Pupillen ziemlich eng, Ohren stark injiciert.
9m: 15 Atm. in 15 Sec., bisweilen Zuckungen.
14 1/2m: 11 Atm. in 15 Sec. Pupillen sehr eng.
15 3/4m: 9 Atm. in 15 Sec.

10h 20m: 17 Atm. in 30 Sec.

22½m: 29 Atm. in 60 Sec., unregelmässig oberflächlich. Zuckungen häufig.

27m: 25 Atm. in 60 Sec. Pupillen etwas weiter.

29¾m: 15 Atm. in 30 Sec., sehr oberflächlich, unregelmässig mit Körperbewegungen.

37m: 20 Atm. in 60 Sec., bald beschleunigt, bald verlangsamt.

42m: 18 Atm. in 60 Sec. Die Pupillen zeigen ein von der Atmungsthätigkeit beeinflusstes Spiel zwischen Verengerung und Erweiterung.

45½m: 14 Atm. in 60 Sec.

48m: 10 Atm. in 60 Sec.

53½m: 12 Atm. in 60 Sec.

56m: 7 Atm. in 60 Sec.

59m: 8 Atm. in 60 Sec.

11h 1m: 5 Atm. in 60 Sec., Augen werden blass, Atmung stockt. Tier tot.

Sektionsbefund: Unterleibsgefässe und rechtes Herz stark mit Blut angefüllt.

26. Versuch.

Weibliches, 1340 g schweres Kaninchen.

9h 27½m: Einspritzung von 227,8 mg Codeïnchlormethylat.

30m: 28 Atm. in 15 Sec.

34¾m: Charakteristische Haltung, geht dann mit den Hinterbeinen klatschend vorwärts.

36m: Sitzt zusammengekauert; Kopf hoch.

37½m: 17 Atm. in 15 Sec.; ist nur noch schwer zum Gehen zu bewegen.

9h 38½m: Liegt lang gestreckt in Bauch-, Brust-, Kinn-Lage. Bleibt zur Seite gelegt liegen.

42¼m: 16 Atm. in 15 Sec. — In der nächsten Zeit beobachtet man hin und wieder Zuckungen in den Beinen, die von Unregelmässigkeiten in der Atmung abhängen.

56½m: 15 Atm. in 15 Sec. Jede Inspiration von einer Zuckung des Körpers begleitet. Geräusche, Erschütterung der Unterlage geben regelmässig zu Zuckungen Veranlassung.

10h 17m: 16 Atm. in 15 Sec.

$10^h\ 25^m$:	Erfolglose Versuche, aufzustehen.
29^m:	Setzt sich auf.
45^m:	Geht wieder, aber tappig; sitzt dann in der charakteristischen Haltung.
51^m:	19 Atm. in 15 Sec.
$11^h\ 10^m$:	Sitzt wieder normal.

Unsere Beobachtungen ergeben im Zusammenhang folgendes: Kleinste Gaben veranlassen z. T. starke Herabsetzung der Atmungsfrequenz, am auffallendsten aber erscheint die charakteristische Änderung in Bewegung und Haltung des Kaninchens: Zunächst wird der Gang hörbar, die Hinterbeine werden kräftig aufgesetzt; schliesslich werden sie laut klatschend so weit wie möglich nach vorn gebracht, während die fast trippelnd bewegten Vorderbeine allmählich mehr und mehr nach hinten unter den Rumpf geführt werden, so dass die Hinterbeine die vorderen beträchtlich nach vorn hin überragen. So ermöglicht das Tier eine sichere aufrechte Haltung. In dieser Gleichgewichtsstellung bleibt es sitzen, bis es sich durch einen Reiz veranlasst schwerfällig vorwärts bewegt. — Auf diese Erscheinung kann die Giftwirkung beschränkt bleiben; bei anderen Versuchen aber nahm die Schwäche derart überhand, dass der Vorderkörper mehr und mehr zusammensank; der anfangs noch gut gehobene Kopf sank später ebenfalls auf die Unterlage, worauf das Tier bald die Seitenlage ertrug. Inzwischen war die Atmung ebenfalls beeinflusst worden; zur Verlangsamung gesellte sich Unregelmässigkeit. Wie die mitgeteilten Protokolle ergeben, zeigten sich jetzt dyspnoische krampfige Bewegungen, die mit dem Wechsel der Atmung mehr oder weniger hervortraten. Auch der Zustand der Pupillen, die im Anfangsstadium der Vergiftung z. T. stark verengt waren, wurde in entsprechender Weise durch die erschwerte, resp. oberflächliche und ungenügende Lungenthätigkeit verändert. Bei nicht zu grossen Gaben trat nach einiger Zeit Besserung der Atmung ein, und allmählich erholte sich das Tier. War dagegen eine minimal letale Dosis appliciert, so wurde die Atmung, wie es das Protokoll des 21. Versuchs anschaulich darthut, continuirlich langsamer; die vorher lebhaften Zuckungen schwanden mehr und mehr, wie auch die Reactionen (Lidschluss etc.); schliesslich erfolgte ohne jede Körperbewegung der Tod.

Unsere Beobachtungen stimmen nur wenig überein mit den

Angaben von Dott & Stockman, vollkommen dagegen mit den Mitteilungen von Brown & Fraser. Denn Erhöhung der Reflexerregbarkeit, wie sie von D. & S. angenommen wird, konnte von uns niemals nachgewiesen werden. Auch vermochten wir nicht die Überzeugung zu gewinnen, dass das Gift narcotische Eigenschaften besitze; von einer tiefen Narcose gar, wie sie D. & S. angeben, war vollends nichts wahrzunehmen, man müsste denn schon die tiefe Lähmung unmittelbar vor dem Tode des Tieres so bezeichnen wollen! Vorher reagierte das Tier regelmässig auf bestimmte Reize; ein Verhalten, wie es bei durch Morphin narcotisierten Kaninchen nicht vorhanden sein würde.

Um auch darüber Gewissheit zu erhalten, ob dem Codeïnchlormethylat in erheblichem Masse Codeïnwirkung zugeschrieben werden musste, haben wir einige Versuche mit kleinsten, eben wirksamen Dosen von Codeïnphosphat ausgeführt und gefunden, dass Gaben, wie sie bei den Versuchen 36—38 benutzt wurden, neben einer z. T. erheblichen Beschleunigung der Atmung noch Ruhe des Tieres bedingen, die wohl als narcotische Wirkung gedeutet werden darf, dass aber schon bei einer geringen Erhöhung der Giftmenge (Versuch 33—35) stärkeres krampfiges Zittern hervortritt. Von alle diesem war beim Experimentieren mit Methylcodeïn keine Rede; freilich haben wir auch Zuckungen bei den gelähmt daliegenden Kaninchen beobachten können, doch waren diese dyspnoischer Natur, eine indirekte Giftwirkung.

Auch bezüglich der Wirkungskraft haben unsere Versuche wesentlich anderes ergeben, als D. & S. beschrieben haben. Allerdings haben diese nicht das Codeïnchlormethylat benutzt, sondern das Codeïnmethylsulfat, das sie sich selbst aus dem Codeïnjodmethylat dargestellt, aber nicht analysiert haben, wenigstens machen sie in ihrer Abhandlung keinerlei darauf bezügliche Angaben. D. & S. finden nun, dass 90 mg pro 1 kg geringe Ruhe, 190 mg Narcose, verlangsamte Atmung, erhöhte Reflexe, krampfiges Zusammenfahren und Tod nach 55^{m} bedingen; diese Gabe entspricht aber 175,4 mg unseres Präparats, eine Giftmenge, deren Wirkung durch das Protokoll des 26. Versuchs als von der englischen Angabe abweichend veranschaulicht wird. Es ist nicht unmöglich, dass die stärkere und eigenartige Wirkung des Dott'schen Präparates mit einer Verunreinigung durch Codeïn in Zusammenhang steht. Zu dieser Annahme werden wir auch

veranlasst mit Rücksicht auf die Ergebnisse von Brown & Fraser, nach denen 285,7 mg des von ihnen benutzten Methylsulfat Lähmung bedingt, doch erst 336,1 mg tötet. Diesen beiden Werten entsprechen 263,74 resp. 310,28 mg unseres Giftes. Diese Angaben stehen mit unseren Ergebnissen im Einklang, nur haben wir die letale Dosis genauer als Br. & Fr. zu 280 mg Chlormethylat festgestellt. Auf diese Menge bezogen bedingen 35,1 % deutliche Zeichen von Schwäche, 57,2 % ausgesprochene Lähmung.

Es erübrigt noch, quantitativ Codeïn und die von uns geprüfte Ammoniumbase zu vergleichen. Durch frühere im hiesigen Institut ausgeführte Untersuchungen wurde die letale Gabe für Codeïn zu 38,225 mg für 1 kg Körpergewicht gefunden. Die jetzt ausgeführten Versuche mit kleinsten Dosen von Codeïnphosphat ergaben, dass noch 6,53 mg Codeïn (17,1 % der letalen Gabe) krampfige Erscheinungen und 4,35 mg (11,4 % der Dosis letalis) beschleunigte Atmung und Ruhe hervorrufen. Diese Werte sind nicht ohne weiteres mit den für Codeïnchlormethylat festgestellten Gaben vergleichbar; um den Vergleich für die tötliche Menge durchführen zu können, berechnen wir, wie viel die oben genannte Codeïngabe durch ihre Methylierung an Chlormethylat liefern würde. Die Rechnung ergiebt, dass jenen 38,225 mg Codeïn 44,675 mg Codeïnchlormethylat entsprechen; für letzteres Gift fanden wir aber jetzt als letale Dosis 280 mg. Die Werte 44,675 mg und 280 mg mit einander vergleichend, finden wir, dass **Codeïn bezüglich der tötlichen Gabe auf Kaninchen 6,268 mal so stark wirkt wie das Chlormethylat.** — Streng genommen sind alle anderen Gaben, weil sie verschiedene Wirkungen hervorrufen, nicht recht unter einander vergleichbar, doch hat es ein gewisses Interesse, zu wissen, dass — bei analoger Umrechnung der minimal wirksamen Dosen für Codeïn im Vergleich mit der kleinsten wirksamen Gabe von dem Chlormethylat — Codeïn bezüglich der krampfigen Erscheinungen 12,4 mal, hinsichtlich der beschleunigten Atmung und Ruheerzeugung sogar 18,6 mal so stark sich erweist, wie das kleinst-wirksame Mass von Chlormethylat. Es ist damit sicher gestellt, dass die Kaninchen rücksichtlich der Minimalwirkung gegen Codeïn bedeutend empfindlicher sind, als gegen unser Präparat.

3. Versuche mit Tauben.

Tabelle 3.

Nummer der Versuche.	Körpergewicht in g	Giftmenge in mg	Relative Giftmenge in mg	Bemerkungen.
				A. Versuche mit Codeïnchlormethylat.
39	307	276,3	900	Lähmung und Tod nach $18^1/_2$ m.
40	284	241,4	850	Erbrechen nach 4 m, Lähmung und Tod nach $24^1/_4$ m.
41	330	272,25	825	» $44^1/_2$ m.
42	310	244,1	787,42	6 m, » » » » $37^1/_2$ m.
43	281	210,75	750	$6^1/_2$ m, » nach 7 m, später noch öfters Erbrechen.
44	283	184	650,176	5 m, 2mal in 1 m, Lähmung nach 9 m.
45	279	157,1	563,082	— — — Lähmung nach 5 m, später 6mal Erbrechen.
46	389	200	514,14	$4^1/_4$ m, 6mal in 10 m, Lähmung nach 24 m.
47	301	150	498,338	» 5 m, 2 » » $1^1/_4$ m, Schwäche nach $8^1/_2$ m, später 4mal Erbrechen.
48	330	132	400	» » $3^3/_4$ m, 3mal in $5^3/_4$ m, Schwäche nach $17^1/_2$ m.
49	345	103,5	300	$7^1/_2$ m, 3 » » $12^1/_2$ m, Schwäche nach $25^1/_2$ m.
50	344	86	250	$6^1/_2$ m, Schwäche nach 12 m, später noch 7mal Erbrechen.
51	355	81,7	230,141	4 m, 12mal in $6^1/_4$ m, Schwäche nach $13^1/_2$ m.
52	307	67,85	221,01	» » 6 m, 9mal in $48^1/_2$ m.
53	335	71,2	212,5373	» » 14 m.
54	330	66	200	» » 8 m, 4 » » 10 m.
55	319	50	156,74	» » $4^3/_4$ m, 9 » » $23^1/_2$ m.
56	342	34,2	100	» » 4 m, 7 » » $6^1/_2$ m.
57	391	20	51,14	» » $8^1/_2$ m, 2 » » $4^3/_4$ m.
58	352	15,85	45,028	» » $8^3/_4$ m.
59	327	13,9	42,8134	» » $7^1/_2$ m, 2 » » $^1/_2$ m.
60	313	12,8	40,8945	» » $8^3/_4$ m, 2 » » $3^1/_4$ m.
61	364	14,6	40,11	Keine Wirkung.
				B. Versuche mit Codeïnphosphat.
62	406	10	24,6305	Erbrechen nach $15^1/_2$ m, 4mal in $15^3/_4$ m.
63	375	8	21,333..	» » 28 m.
64	359	7,05	19,638	» » 11 m, 3 » » $15^1/_2$ m.
65	344	6,45	18,75	Keine Wirkung.
66	454	8,2	18,062	
67	472	7,5	15,889	
68	347	4,7	13,544	

Das Codeïnchlormethylat wurde bisher an Tauben nicht untersucht; um so notwendiger erscheint es, hier einige Versuchprotokolle genauer mitzuteilen.

41. Versuch.

330 g schwere Taube.

11h 59½m: Einspritzung von 272,25 mg Codeïnchlormethylat.
12h 4m: 7 Atmungen in 15 Sec. Taumeln.
3 4m: Fällt auf die Brust; Beine steif nach hinten gestreckt.
9m: Zuckungen.
11m: 13 Atm. in 60 Sec. Sehr unregelmässig; mehrfach 10 Sec.-Pausen. Schnabel stetig geöffnet. — In der nächsten Zeit wechselt die Zahl der Atemzüge zwischen 13 bis 25 pro Minute, wesentlich abhängig von der Zahl der Atempausen, die bis 20 Sec. dauern; meist schliessen sich an diese Pausen stärkere Zuckungen.
36½m: 20 Atm. in 60 Sec.
37½m: 21 Atm. in 60 Sec.
40½m: 20 Atm. in 60 Sec. ganz oberflächlich!
44m: Tod ohne jede Zuckung.

42. Versuch.

310 g schwere Taube.

9h 32m: Einspritzung von 244,1 mg Codeïnchlormethylat.
35m: 10 Atm. in 15 Sec.
38m: Erbrechen, geht dann taumelnd, fällt auf die Brust.
41m: 16 Atm. in 30 Sec.
54½m: 24 Atm. in 30 Sec.
59m: 21 Atm. in 30 Sec., sehr unregelmässig; Zuckungen.
10h 6½m: 35 Atm. in 60 Sec., sehr unregelmässig.
7½m: 32 Atm. in 60 Sec., dazwischen 15 Sec.-Pausen.
8½m: 15 Atm. in 30 Sec., unregelmässig, sehr oberflächlich.
9½m: Tod ohne jegliche Bewegungen.

45. Versuch.

279 g schwere Taube.

9h 56½m: Einspritzung von 157,1 mg Codeïnchlormethylat.
10h 0m: 7 Atm. in 15 Sec.
2½m: Taumeln, fällt auf die Brust, Kopf aufgestützt.

10h 8½m: 6 Atm. in 15 Sec.
10½m: 18 Atm. in 60 Sec., unregelmässig.
15m: Zuckungen, Kopf rückwärts gebeugt.
16¾m: Atmung sehr unregelmässig, Zuckungen, Beine nach hinten gestreckt.
30m: 28 Atm. in 60 Sec.
11h 0m: Atmung alle 1¼—2 Min. von einer bis 30 Sec. dauernden Pause unterbrochen, dann beschleunigt wieder einsetzend.
43m: 21 Atm. in 60 Sec.; noch immer unregelmässig. Das Tier setzt sich wieder auf.
52m: steht wieder.
12h 15m, 16, 17, 30, 32, 35m: jedesmal Erbrechen!

51. Versuch.

355 g schwere Taube.

9h 33½m: Einspritzung von 81,7 mg Codeïnchlormethylat.
37m: 12 Atm. in 15 Sec.
37½, 38, 38½, 39, 39¾, 40¼, 40¾, 41¼, 42½, 43¼, 43½, 43¾m: Jedesmal Erbrechen.
44m: Die Taube legt sich hin.
45m: Erhebt sich zu unvollendbarem Brechact.
47m: Liegt wieder.
57m: 6 Atm. in 15 Sec.
10h 9m: Erfolglose Versuche, sich aufzurichten.
13m: 9 Atm. in 30 Sec.
19m: Sitzt wieder.
20m: Steht.
22m: Erbrechen — Erholung.

Häufig wurde von uns bei Benutzung der kleinsten Gaben darauf geachtet, ob unmittelbar nach Einspritzung des Giftes eine Beschleunigung der Atmung nachweisbar sei; wir haben nichts derartiges beobachten können; die Atmungszahl blieb gleich oder ging sogar etwas herab. — Wie schon aus der Tabelle 3 ersichtlich, konnte als erste Wirkung unseres Präparats der typische Brechanfall beobachtet werden, der in gewissen Grenzen, abhängig von der Grösse der Dosis, wiederholt ausgelöst wurde. Bei einer grossen Zahl unserer Versuche war dies und verlangsamte Atmung

die einzige Giftwirkung. Erst erheblich höhere Gaben fügten diesen Erscheinungen Zeichen der Schwäche hinzu. Das Tier taumelte, fiel in Brustlage, der Kopf wurde mit der Schnabelspitze aufgestützt; es stellten sich dyspnoische Zuckungen ein. Die Atmung wurde, wie in den Protokollen beschrieben, langsamer und unregelmässiger. Bei Injection tötlicher Gaben hörten die Zuckungen im späteren Verlauf gänzlich auf und das Tier starb ohne jede sichtbare Körperbewegung. War die grosse Dosis nicht letal, so wurde die Atmung allmählich wieder regelmässiger, die Zuckungen liessen nach; das Tier hob den Kopf wieder, richtete sich schliesslich auf und nunmehr kam es, einige Stunden nach der Einspritzung, mehrfach zu den typischen Brechbewegungen.

Vergleichen wir mit dem eben Geschilderten die Wirkungen, welche durch Codeïnsalze bei Tauben hervorgerufen werden, so finden wir, dass kleinste Gaben der Gifte dieselben Erscheinungen hervorrufen: Herabgehen der Zahl der Atemzüge und Brechanfälle. Grössere Dosen aber zeigen, abgesehen von den eben erwähnten Symptomen, keine Ähnlichkeit in ihrer Wirkung; es werden nämlich durch Codeïn Schreckhaftigkeit, stärkeres Zittern, das sich bis zum Zitterkrampf steigern kann, heftige Krämpfe und Tetanus, dem Tode vorangehend, veranlasst; von diesen direkten Codeïnkrämpfen konnte bei Benutzung unseres Giftes nichts wahrgenommen werden, auch wurde jede Erregung der Tiere vermisst. Das Codeïnchlormethylat lähmt und bedingt in Folge dieser Wirkung auf die Atmung dyspnoische Zuckungen, die also als eine indirekte Giftwirkung zu bezeichnen sind.

Auch quantitativ haben wir das Codeïn mit seiner Ammoniumbase zu vergleichen. Auf die letalen Gaben beider Gifte bezogen, verursacht das Codeïn durch 14,1 % Erbrechen, durch 76,7 % Krampf; das Methylcodeïn durch 5,2 % Erbrechen, durch 29,2 % die ersten Anzeichen der Lähmung. Genau ist der Vergleich zu machen, wenn wir analog den Kaninchenversuchen die in den verschiedenen Reihen festgestellten Gaben in Codeïnchlormethylat umrechnen. Die Versuche mit Codeïn ergeben darnach, dass 117,97 mg tötet, 16,63 mg emetisch wirkt; demgegenüber fordert unser Gift als letale Gabe 755,53 mg des wasserfreien Salzes, während schon 39,24 mg Erbrechen hervorrufen. Beide Zahlenpaare können direkt verglichen werden. Aus den Gaben 16,63 und 39,24 ergiebt sich die Verhältniszahl 2,36 oder in Worten:

das Codeïn wirkt bezüglich der Emese auf Tauben fast $2^1/_2$ mal so stark wie das Chlormethylat. Das andere Zahlenpaar 117,97 und 755,53 führt zu der Verhältniszahl 6,40, d. h. **das Codeïn wirkt hinsichtlich der tötlichen Gabe 6,4 mal so stark als sein Chlormethylat.**

Zum Schlusse seien die Hauptergebnisse unserer Untersuchungen kurz zusammengestellt. Wir fanden, dass gegen die Wirkung unseres Giftes die Temporaria in erheblichem Masse empfindlicher ist als die Esculenta und dass bei beiden Tierarten ausser der curareartigen Lähmung in bestimmten Stadien der Vergiftung auch Krämpfe beobachtet werden, die mit Codeïnkrämpfen vergleichbar sind. Konnten wir demnach am Frosche für unser Chlormethylat Wirkungen nachweisen, wie sie dem Codeïn eigen sind, so war dies bei unseren Versuchen an Warmblütern nicht möglich. Bei Kaninchen fehlten die charakteristischen Krampfaffectionen und die hin und wieder auftretenden Zuckungen hingen mit den Respirationsstörungen zusammen; auch für die Taube wurde dieses nachgewiesen. Eine Übereinstimmung der Wirkung beider Gifte auf die Tauben zeigte sich nur in der Auslösung von Brechbewegungen. — Am deutlichsten ist der Unterschied zwischen beiden Giften bei Anwendung grosser und letaler Gaben: das Codeïn ist ein Krampfgift, das Codeïnchlormethylat dagegen tötet durch seine curareähnliche Wirkung.

Quantitativ ergaben die Versuche an Kaninchen und Tauben recht gut übereinstimmend, dass **das Codeïn 6,27—6,4 mal so stark wirkt als das Codeïnchlormethylat.**

Am Schluss dieser Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer Herrn Professor Dr. Falck für seine gütige Anregung und freundliche Unterstützung auch an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Vita.

Ich, Julius Theodor Schroeder, Sohn des Hofzahnarztes Schroeder in Hannover und dessen Ehefrau Mathilde, geb. Riemenschneider, unierter Konfession, bin am 3. Juli 1871 zu Bremerhaven geboren. Nachdem ich das Kaiser Wilhelmsgymnasium in Hannover Ostern 1891 mit dem Zeugnis der Reife verlassen, studierte ich in Göttingen, Freiburg, Leipzig und Kiel nacheinander Medicin. Auf erstgenannter Universität bestand ich am 22. Februar 1893 das Tentamen physicum. In Kiel beendigte ich am 28. Dezember 1895 die medicinische Staatsprüfung; am 23. Januar 1896 legte ich daselbst das Examen Rigorosum ab.